CLINDAMYCIN EBERTH 150 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung/Injektionslösung

EBERTH
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clindamycin Eberth 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung/Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält Clindamycin-2-dihydrogenphosphat entsprechend 150 mg Clindamycin.

Eine Ampulle mit 2 ml Lösung enthält 300 mg Clindamycin.
Eine Ampulle mit 4 ml Lösung enthält 600 mg Clindamycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Clindamycin Eberth enthält Benzylalkohol in folgenden Mengen: 18 mg in 2 ml Lösung und 36 mg in 4 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / Injektionslösung

Das Arzneimittel ist eine klare und fast farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Infektionen, die durch empfindliche Gram-positive Bakterien bei Patienten mit Penicillin-Allergie verursacht werden, und als mögliche Alternativtherapie, wenn Betalactam-Antibiotika nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
Anaerobe Infektionen, die besonders von *Bacteroides fragilis* verursacht werden.

Zu den Infektionen gehören:
- Infektionen der Knochen und Gelenke,
- Pneumonie,
- Infektionen des Bauchraumes in Kombination mit geeigneten Antibiotika,
- Infektionen des weiblichen Beckenraumes,
- Infektionen der Haut und Weichteile, einschließlich Hidradenitis,
- Sepsis in Kombination mit geeigneten Antibiotika.

Bakteriologische Tests und Resistenztests werden empfohlen.
Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren:
Intramuskuläre Injektion: 3 × 300 mg täglich
Intravenöse Infusion: 3 × 600 mg täglich
Die intramuskuläre Injektion ist indiziert, wenn die intravenöse Infusion aus irgendeinem Grund nicht möglich ist.

Bei schweren Infektionen können die Dosen gesteigert und 2- bis 4-mal täglich verabreicht werden.

Bei intramuskulärer Injektion sollte eine Einzeldosis von 600 mg nicht überschritten werden.
Die als intramuskuläre Injektion verabreichte maximale Tagesdosis beträgt 2400 mg (4 × 600 mg).

Als Einzelinfusion sollten nicht mehr als 1200 mg gegeben werden und die Infusion sollte nicht länger als eine Stunde dauern.

Die als intravenöse Infusion verabreichte maximale Tagesdosis beträgt 4800 mg (4 × 1200 mg).

Bei Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* (als beta-hämolytischer Streptokokkus) sollte die Behandlung mit Clindamycin mindestens 10 Tage erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit von nachfolgendem rheumatischem Fieber oder Glomerulonephritis herabzusetzen.

Kinder (im Alter von über 4 Wochen bis zu 12 Jahren):
In Abhängigkeit von Ort und Schweregrad der Infektion werden 20 – 40 mg Clindamycin pro kg Körpergewicht pro Tag in 3 – 4 Einzeldosen verabreicht. Jede Dosis sollte als intravenöse Infusion gegeben werden. Intramuskuläre Injektion sollte nur angewendet werden, wenn eine intravenöse Infusion aus irgendeinem Grund nicht möglich ist, und normalerweise sollte die Dosis 25 mg/kg pro Tag nicht übersteigen. Die Behandlungsdauer sollte bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als 1 Woche sein, da das Risiko einer Akkumulation von Benzylalkohol ansteigt.

Clindamycin sollte auf Grundlage des Gesamtkörpergewichts unabhängig von Adipositas dosiert werden.

Die maximale Tagesdosis sollte die von Erwachsenen nicht überschreiten.

Clindamycin Eberth sollte nicht bei Kindern im Alter unter einem Monat angewendet werden, siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen".

Verdünnung und Infusionsgeschwindigkeit:
Vor Anwendung als intravenöse Infusion muss die Lösung zunächst verdünnt und dann als Kurzzeit-Infusion verabreicht werden. Die Serumkonzentration wird durch Hämodialyse nicht beeinflusst. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 30 mg/min nicht überschreiten. Die üblichen Infusionsgeschwindigkeiten sind nachfolgend aufgeführt:

Dosis (mg)	Volumen (ml)	Zeit (Minuten)
300	50	10
600	50	20
900	50 – 100	30
1200	100	40

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei Lebererkrankungen:
Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Lebererkrankungen verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von Clindamycin. Eine Dosisreduktion ist in der Regel nicht erforderlich, wenn Clindamycin Eberth alle 8 Stunden gegeben wird. Es sollte aber bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine Überwachung der Plasmaspiegel von Clindamycin erfolgen. Entsprechend den Ergebnissen dieser Maßnahme kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls notwendig werden.

Dosierung bei Nierenerkrankungen:
Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Anurie sollte jedoch eine Überwachung der Plasmaspiegel erfolgen. Entsprechend den Ergebnissen dieser Maßnahme kann eine Dosisreduktion oder ein verlängertes Dosierungsintervall von 8 oder sogar 12 Stunden erforderlich sein.

Dosierung bei Hämodialyse:
Clindamycin kann durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Es ist daher vor oder nach einer Dialyse keine zusätzliche Dosis erforderlich.

Weitere Empfehlungen:
Bei der Behandlung von Infektionen im Bauchraum und Sepsis sollte Clindamycin Eberth in Kombination mit Antibiotika eingesetzt werden, die gegen Gram-negative Bakterien wirksam sind.
Bei Langzeittherapie sollten das Blutbild und die Leberenzyme kontrolliert werden. Die Clindamycin-Therapie sollte abgebrochen werden, wenn sich Diarrhoe entwickelt, und die Patienten sollten auf *Clostridioides difficile* untersucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Clindamycin Eberth darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen früher eine Überempfindlichkeit gegen Clindamycin oder Lincomycin (es besteht eine Parallelallergie) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile festgestellt wurde.

Clindamycin Eberth enthält Benzylalkohol in folgenden Mengen: 18 mg in 2 ml Lösung und 36 mg in 4 ml Lösung. Deshalb darf es nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Clindamycin Eberth darf nicht verabreicht werden bei Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika (wie z. B. Lidocain oder mit Lidocain verwandte Arzneistoffe).

Hinweis
Clindamycin Eberth sollte nicht bei akuten Infektionen der Atemwege angewendet werden, wenn diese viral verursacht sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem wurden bei Clindamycin beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen können, sogar nach der ersten Anwendung, in einen lebensbedrohlichen Schock übergehen. In diesen Fällen sollte Clindamycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung (z. B. eine Schockbehandlung) eingeleitet werden.

Bei Patienten, die mit Clindamycin behandelt wurden, wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, einschließlich schwerer Hautreaktionen wie z. B. Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP). Beim Auftreten einer Überempfindlichkeit oder schwerer Hautreaktionen sollten die Behandlung mit Clindamycin abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Im Fall einer Langzeitbehandlung (länger als 10 Tage) sollten regelmäßig Blutbild, Leber- und Nierenfunktion überprüft werden.

Akute Nierenschädigung
Fälle von akuter Nierenschädigung, einschließlich akutem Nierenversagen, wurden berichtet. Daher ist eine Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten in Erwägung zu ziehen, die eine länger andauernde Therapie erhalten, an vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen leiden oder gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist Vorsicht geboten bei
- eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- Störungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis, Parkinson-Krankheit),
- Magen-Darm-Erkrankungen in der Vorgeschichte (z. B. frühere Entzündungen des Dickdarms),
- Atopie,
- Allergien und Asthma.

Langfristige und wiederholte Anwendung von Clindamycin Eberth kann zu einer Superinfektion und / oder Kolonisation mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen auf Haut und Schleimhäuten führen.

Eine Clindamycin-Behandlung ist unter bestimmten Umständen eine mögliche Behandlungsalternative bei Patienten mit Penicillin-Allergie (Penicillin-Überempfindlichkeit). Eine Kreuzallergie zwischen Clindamycin und Penicillin ist nicht bekannt und aufgrund der Strukturunterschiede der Substanzen auch nicht zu erwarten. Es gibt jedoch in Einzelfällen Informationen über Anaphylaxie (Überempfindlichkeit) auch gegen Clindamycin bei Personen mit bereits bestehender Penicillin-Allergie. Dies sollte bei einer Clindamycin-Behandlung von Patienten mit Penicillin-Allergie beachtet werden.

Clindamycin Eberth eignet sich nicht zur Therapie einer Meningitis, da Clindamycin nicht in ausreichender Konzentration in den Liquor cerebrospinalis diffundiert.

Kolitis
Clindamycin-Therapie war mit schwerer Kolitis verbunden, die tödlich verlaufen kann. Es wurden auch einige schwere und persistierende Fälle von Diarrhoe während der Clindamycin-Behandlung oder danach berichtet. Manchmal wurden in Verbindung mit der Diarrhoe Blut und Schleim in den Faeces gefunden, und akute Kolitis war manchmal die Folge der Diarrhoe. Vorsicht ist geboten, wenn Clindamycin einem Patienten verschrieben wird, der zu gastrointestinalen Krankheiten neigt, insbesondere zu Kolitis. Arzneimittel, die Darmblockierung verursachen, sollten vermieden werden.
Die Ursache, die am häufigsten beteiligt ist, ist ein übermäßiges Wachstum von Toxin-produzierendem *Clostridioides difficile* infolge der Störung der Darmflora durch Clindamycin. Wenn es während der Therapie zu ausgeprägter Diarrhoe kommt, sollte Clindamycin sofort abgesetzt werden und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol.
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen und Kleinkindern („Gasping-Syndrom") verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt.
Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.
Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein Antagonismus (induzierbare Resistenz) wurde *in vitro* zwischen Clindamycin und Erythromycin gegen eine Untergruppe Makrolid-resistenter Bakterienstämme nachgewiesen. Wegen einer möglichen klinischen Signifikanz sollten beide Mittel nicht gleichzeitig angewendet werden, es sei denn, es wurden ausreichende Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt.

Es besteht eine Kreuzresistenz der Erreger gegenüber Clindamycin und Lincomycin.

Es wurde nachgewiesen, dass Clindamycin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, die die Wirkung anderer neuromuskulär blockierender Mittel, z. B. Curare, und die Wirkung von Muskelrelaxanzien (z. B. Ether, Tubocurarin, Pancuroniumhalogenid) verstärken können. Bei Patienten, die derartige Mittel erhalten, sollte Clindamycin mit Vorsicht angewendet werden, da hierdurch bei Operationen unerwartete, lebensbedrohliche Zwischenfälle auftreten können.

Die Kombination mit Zidovudin kann höhere Wirksamkeit / renale Toxizität von Clindamycin verursachen.

Vitamin-K-Antagonisten:
Erhöhte Werte bei bestimmten Gerinnungstests (PT / INR) und / oder eine erhöhte Blutungsneigung wurden in Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Clindamycin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Phenprocoumon, Acenocoumarol und Fluindion) behandelt wurden. Die Blutgerinnung von Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, ist daher engmaschig durch entsprechende Tests zu kontrollieren.

In einigen Fällen können Antibiotika die empfängnisverhütende Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Wechselwirkung mit der bakteriellen Hydrolyse der Steroidkonjugate im Darm herabsetzen, was die Reabsorption unkonjugierter Steroide beeinträchtigt. Dadurch können die Plasmakonzentrationen aktiver Steroide reduziert werden. Wenn Clindamycin mit oralen Kontrazeptiva kombiniert wird, könnte eine Änderung der Dosis erforderlich sein.

Clindamycin wird in erster Linie über Cytochrom CYP3A4 und zu einem geringen Anteil über Cytochrom CYP3A5 zu dem Hauptmetaboliten Clindamycin-Sulfoxid und dem Nebenmetaboliten N-Desmethyl-Clindamycin metabolisiert. Deshalb können Inhibitoren von CYP3A4 und CYP3A5 die Clearance von Clindamycin reduzieren und Induktoren dieser Isoenzyme die Clearance von Clindamycin erhöhen. Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin sollte eine Überwachung auf Verlust der Wirksamkeit erfolgen.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Clindamycin die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 oder CYP2D6 nicht hemmt und CYP3A4 nur mäßig. Daher sind klinisch bedeutsame Interaktionen zwischen Clindamycin und gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten aus einer begrenzten Anzahl der im 1. Trimester exponierten Schwangerschaften zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Clindamycin auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus / Neugeborenen. Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Clindamycin passiert die Plazenta. Es wird angenommen, dass in dem Fötus eine Konzentration mit therapeutischem Effekt erreicht werden kann. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
Benzylalkohol kann die Plazenta passieren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit
Clindamycin geht bei Menschen in die Muttermilch über. Deshalb sind negative Auswirkungen auf die gastrointestinale Flora, wie Durchfälle oder Blut im Stuhl, Sensibilisierungen, Hautausschlag und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute beim gestillten Säugling nicht auszuschließen.
Wegen der Gefahr von schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Säugling soll Clindamycin von stillenden Müttern nicht eingenommen / angewendet werden.

Fertilität
Tierstudien zeigten keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen. Humandaten zur Wirkung von Clindamycin auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clindamycin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige unerwünschte Wirkungen (z. B. Schwindel, Schläfrigkeit; siehe Abschnitt 4.8) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen und damit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der Tabelle auf Seite 3 sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung beobachtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000, < 1/1000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Kategorie wurden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge entsprechend ihres Schweregrads sortiert.

Häufigkeit / System-organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pseudomembranöse Kolitis *#				*Clostridioides-difficile*-Kolitis *, Vaginalinfektion *
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose *, Neutropenie *, Thrombozytopenie *, Leukopenie *, Eosinophilie *				
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelfieber; Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol	Anaphylaktische Reaktion *	Anaphylaktischer Schock *, anaphylaktoide Reaktion *, Überempfindlichkeit *
Erkrankungen des Nervensystems			Dysgeusie, neuromuskulärblockierende Wirkung			Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen			Herz- und Atemstillstand §			
Gefäßerkrankungen		Thrombophlebitis	Hypotonie §			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit					
Leber- und Gallenerkrankungen					Vorübergehende Hepatitis mit cholestatischem Ikterus	Ikterus *
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Makulopapulöses Exanthem, masernähnliches Exanthem *, Urtikaria		Toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) *, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) *, Lyell-Syndrom, Quincke- / Angioödem *, exfoliative Dermatitis *, bullöse Dermatitis *, Erythema multiforme, Pruritus, Vaginitis	Ausschlag und Blasenbildung (Überempfindlichkeitsreaktionen)	Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) *, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP) *
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Polyarthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Akute Nierenschädigung #
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen, Abszess an der Injektionsstelle			Reizungen an der Injektionsstelle *
Untersuchungen		Leberfunktionstest anomal				

* Nebenwirkungen, die im Gebrauch nach der Zulassung identifiziert wurden.
\# Siehe Abschnitt 4.4.
§ Über seltene Fälle nach zu schneller intravenöser Applikation wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

b) Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Antibiotika (Klasseneffekt)
Häufig kann sich unter Therapie mit Clindamycin Eberth eine pseudomembranöse Kolitis entwickeln. Sofort nach Feststellung (Diagnose) einer pseudomembranösen Kolitis sind ärztlicherseits ein Abbruch der Behandlung mit Clindamycin Eberth zu erwägen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (Einnahme von speziellen Antibiotika / Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Allergische Reaktionen treten teilweise schon nach Erstanwendung auf. Sehr selten treten schwere akute allergische Reaktionen auf, wie z. B. anaphylaktischer Schock. Hier muss die Behandlung mit Clindamycin Eberth sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei rascher intravenöser Injektion können Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Hitzegefühl, Brechreiz oder gelegentlich ernsthaften Herz-Kreislauf-Störungen (z. B. Blutdruckabfall und Herzstillstand) auftreten. Clindamycin Eberth darf daher intravenös nicht injiziert, sondern nur infundiert werden. Hierfür ist Clindamycin Eberth vorher zu verdünnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen wurden bisher nicht beobachtet. Hämodialyse und Peritonealdialyse sind nicht wirksam bei der Elimination von Clindamycin aus dem Serum. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Clindamycin ist ein halbsynthetisches Pyranosid. Pyranoside zeigen keine Verwandtschaft mit anderen bekannten Antibiotika.

ATC-Code: J01FF01

Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Clindamycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen
Eine Resistenz gegenüber Clindamycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S rRNS (sog. konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert ist. Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigen den konstitutiven MLS_B-Phänotyp und sind daher Clindamycin-resistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener *In-vitro*-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLS_B-Resistenz selektiert werden. Bei Stämmen mit konstitutiver MLS_B-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B.

Grenzwerte
Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Clindamycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwerte (v. 14.0):

Erreger	Empfindlich	Resistent
Staphylococcus spp. [1)]	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) [1), 2)]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae [1)]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe [1)]	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Bacteroides spp.	(≤ 4 mg/l) [3)]	(> 4 mg/l) [3)]
Prevotella spp.	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Fusobacterium necrophorum	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Clostridium perfringens	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Cutibacterium acnes	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

1) Der Nachweis der induzierbaren Clindamycin-Resistenz (MLS_B-Resistenz) erfolgt über den Antagonismus von Clindamycin mit einem Makrolid-Antibiotikum. Wenn kein Antagonismus nachgewiesen wird, liegt Clindamycin-Empfindlichkeit vor. Wenn ein Antagonismus nachgewiesen wird, liegt eine Clindamycin-Resistenz vor.

2) Die Empfehlung des NAK bei nachgewiesener induzierbarer MLS_B-Resistenz ist wie folgt:
1. Es erfolgt für Clindamycin keine Angabe eines Testergebnisses.
2. Es wird statt eines Ergebnisses folgender Kommentar angebracht:
Induzierbare MLS_B-Resistenz nachgewiesen. Clindamycin ist zur Monotherapie nicht geeignet, kann aber in Kombination mit einem Beta-Laktam oder Glykopeptid weiterhin zur Therapie verwendet werden.

3) Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clindamycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Mai 2024):

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Actinomyces israelii °
Gardnerella vaginalis °
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes ≈
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe °, ^
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp. ° (außer *B. fragilis*)
Clostridium perfringens °
Fusobacterium necrophorum °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Prevotella spp. °
Cutibacterium acnes °
Veillonella spp. °
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis °
Chlamydia pneumoniae °
Mycoplasma hominis °
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Staphylococcus epidermidis #
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Listeria monocytogenes

Fortsetzung Tabelle siehe nächste Seite

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridioides difficile
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.
# Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 50 %.
≈ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung und Proteinbindung
Es muss zwischen den verwendeten Clindamycin-Derivaten nur bis zum Zeitpunkt der Resorption und Spaltung der Ester unterschieden werden. Danach liegt im Organismus Clindamycin als freie Base (Wirkform) vor. Die Ester sind als Prodrugs anzusehen.

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat ist ein wasserlöslicher Ester zur parenteralen Gabe. Bei einer intramuskulären Injektion von 300 mg betragen die maximalen Serumkonzentrationen nach 3 Stunden ca. 6 µg/ml, nach intravenöser Applikation von 300 mg finden sich nach 1 Stunde mittlere Serumkonzentrationen von ca. 4 – 6 µg/ml.

Die Bindung von Clindamycin an Plasmaproteine ist konzentrationsabhängig und liegt im therapeutischen Bereich zwischen 60 und 94 %.

Clindamycin ist gut gewebegängig, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über. Die Diffusion in den Liquorraum ist auch bei entzündeten Meningen unzureichend. Hohe Konzentrationen werden im Knochengewebe erreicht.

Biotransformation und Elimination
Clindamycin wird überwiegend in der Leber abgebaut. Einige Metaboliten sind mikrobiologisch wirksam. Medikamente, die als Enzyminduktoren in der Leber wirken, verkürzen die mittlere Verweildauer von Clindamycin im Körper.

In-vitro-Studien in der menschlichen Leber und den intestinalen Mikrosomen wiesen darauf hin, dass Clindamycin in erster Linie durch Cytochrom CYP3A4 und unter geringer Beteiligung durch CYP3A5 zu Clindamycin-Sulfoxid und zum Nebenmetaboliten N-Desmethyl-Clindamycin oxidiert wird.

Die Elimination von Clindamycin erfolgt zu etwa ⅔ mit den Fäzes und zu ⅓ mit dem Urin.

Die Serumhalbwertszeit von Clindamycin beträgt ca. 3 Stunden bei Erwachsenen und ca. 2 Stunden bei Kindern.

Clindamycin ist nicht dialysierbar.

Besonderheiten bei Patienten:
Ältere Personen:
Halbwertszeit, Verteilungsvolumen, Clearance und Resorptionsumfang nach Anwendung von Clindamycin-2-dihydrogenphosphat werden durch höheres Alter nicht verändert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Bei Nierenerkrankungen ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert; eine Dosisreduktion ist aber bei leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Halbwertszeit verlängert. Wenn jedoch die Dosis alle 8 Stunden verabreicht wird, kommt es selten zu Akkumulation. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist normalerweise keine Dosisreduktion erforderlich.

Adipöse pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren und adipöse Erwachsene im Alter von 18 – 20 Jahren:
Eine Analyse der pharmakokinetischen Daten bei adipösen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren und adipösen Erwachsenen im Alter von 18 – 20 Jahren zeigte, dass die Clindamycin-Clearance und das auf das Gesamtkörpergewicht normalisierte Verteilungsvolumen vergleichbar zu Normalgewichtigen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Clindamycin. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Clindamycin wurden nicht durchgeführt.

Untersuchungen mit Clindamycin an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder embryo- / fetotoxische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Natriumedetat
Natriumhydroxid-Lösung zur Einstellung auf pH 6 – 7
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Clindamycin Eberth darf nicht zusammen mit Ampicillin, Phenytoin-Natrium, Barbituraten, Calciumgluconat, Aminophyllin und Magnesiumsulfat in einer Mischspritze gegeben werden. Die Verabreichung dieser Arzneistoffe muss getrennt erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Verdünnung:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei Temperaturen von 2 – 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Es wurde nachgewiesen, dass die Lösung nach Verdünnung 48 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen (Glas, Typ I gemäß Ph.Eur.)

Packungsgrößen:
10 Ampullen zu je 2 ml Lösung
10 Ampullen zu je 4 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor intravenöser Infusion muss die Lösung verdünnt werden. Siehe Abschnitt 4.2 für genauere Angaben.

Clindamycin Eberth ist kompatibel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Lösung, Glucose 50 mg/ml (5 %)-Lösung und Ringer-Laktat-Lösung.

Die Lösung sollte vor Gebrauch visuell kontrolliert werden. Nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, sollten verwendet werden.
Die Zugabe der Lösung zu Infusionsflüssigkeiten sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Hinweis zum Öffnen der Brechampulle (One-Point-Cut-Ampulle):
Zum Öffnen der Ampulle wird keine Feile benötigt. An der engsten Stelle des Ampullenhalses befindet sich eine Kerbe. Ein Punkt am Ampullenkopf weist auf diese Stelle hin. Die Ampulle ist einfach zu öffnen, indem man den Daumen auf den Punkt legt und leicht nach hinten drückt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

60921.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.12.2004 / 17.09.2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig